

AC

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-323927

(43) 公開日 平成9年(1997)12月16日

(51) Int. CL ⁴	識別記号	片内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 31/205	ABX		A 61 K 31/205	ABX
	ABJ			ABJ
	ABN			ABN

審査請求 未請求 請求項の数 3 OL (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平9-48765	(71) 出願人	591043248 シグマ・タウ・インドゥストリエ・ファル マチュウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペ ル・アチオニ SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUN ITE SOCIETA PER AZI ONI イタリア00144ローマ、ピアレ・シャクス ペアレ47番
(22) 出願日	平成9年(1997)3月4日	(72) 発明者	マルコ・コルーシ イタリア00163ローマ、ピア・ビットリ オ・モンティイリオ67番
(31) 優先権主張番号	9 6 8 3 0 0 9 3 - 9	(74) 代理人	弁理士 青山 潔 (外1名)
(32) 優先日	1996年3月4日		
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

(54) 【発明の名称】 慢性閉塞性動脈硬化症の治療のためのカルニチン誘導体含有薬剤

(57) 【要約】

【課題】 ルリッシュ・フォンテン分類の段階IIにある慢性閉塞性動脈硬化症の患者を治療するための医薬組成物を提供する。

【解決手段】 最大歩行距離(MWD)を改善するのに効果的な量のプロピオニル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩および薬理学的に許容される賦形剤を含む、経口または非経口投与医薬組成物を提供する。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】 最大歩行距離（MWD）を改善するのに効果的な量のプロピオニル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩および薬理学的に許容される賦形剤を含む、MWDが300mより短い患者におけるルリッシュ・フォンテン分類の段階IIにある慢性閉塞性動脈硬化症の治療のための経口または非経口投与医薬組成物。

【請求項2】 プロピオニル L-カルニチンの薬理学的に許容される塩がクロライド、ブromaid、オロテート、散アスパルテート、散シトレート、散ホスフェート、フマレート、散フマレート、ラクテート、フマレート、散マレエート、散オキサレート、散スルフェート、グルコースホスフェート、タルトレートおよび散タルトレートから選択される、請求項1の組成物。

【請求項3】 プロピオニル L-カルニチン200から500mgまたはその薬理学的に許容される塩の等モル量を含む、単位用薬形における、請求項1または2の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ルリッシュ・フォンテン分類の段階IIにある慢性閉塞性動脈硬化症の患者を治療するための医薬組成物に関する。より特定的には、本発明は、重い障害の閉塞性跛行症の症状を示す患者（以下、簡潔に“閉塞性跛行症の患者”という）の選択的な治療のための経口または非経口投与する医薬組成物に関する。なお、表現“重い障害”は後程、医薬製品に対する監督官庁により発行された開発医薬の効力に関するガイドラインを参照して、厳密に定義する。

【0002】

【従来の技術】広く認知されているように、慢性閉塞性動脈硬化症の様々な段階は、臨床パラメーターの評価に基づくルリッシュ・フォンテン分類により等級付けされる。この分類で、安静時に痛みを感じず、軽微手足に栄養的障害のない閉塞性跛行症の患者は段階IIとされる。

【0003】慢性閉塞性動脈硬化症の患者に現れる症状のうち、閉塞性跛行症は、下肢の運動する筋肉での血液供給不足により引き起こされ、簡潔に“生活の質”といわれる複雑な実体のすべての多面的特質に重大な影響をもたらす主な症状である。

【0004】更に、閉塞性跛行症の患者は、心血管系障害の臨床的発現を起こす高い危険性があるとならなければならない。閉塞性跛行症は、疼痛、痛み、痙攣および疲労感がある。これは、歩いているときに、最も普通にはふくらはぎに、そして足、太もも、股、臀部にも起きる。閉塞性跛行の発症は、遠くまたは上り坂を歩くことで増まり、数分休むと症状は緩和でき、消失することさえある。

【0005】閉塞性疾患の進行は、痛みの生じるまでに

患者の歩ける距離および耐え難い痛みで休まざるをえなくなるまでに患者の歩ける距離が著実に短くなることにより分かる。従って、コントロール臨床試験への患者の採用および開発薬剤の効力を検定するための臨床試験データの評価の両方のガイドパラメータとして、下記が益々関連してくる。すなわち、最初の跛行距離（ICD）、または痛みの生じるまでに患者の歩ける距離として定義される痛みなし歩行距離（PFD）および休まざるをえなくなるまでに患者の歩ける距離すなわち最大歩行距離（MWD）である。

【0006】試験結果における最良の再現性を確保するために、ICDおよびMWDの両者を、患者が標準化された環境条件で患者の歩行と反対方向に約4 km/hで動く歩行ベルトの上で歩き、記録する。歩行ベルトの傾斜は、変えることができ、床に対して7°にまでなる。

【0007】慢性閉塞性動脈硬化症の社会的および経済的影響の大きさにもかかわらず（閉塞性跛行症は50歳以上の男性人口の5%で起きる）、今日まで、虚血性骨格筋におけるエネルギー供給と代謝需要とのバランスの改善により患者歩行能力を改善するという医療目的を達成するために適切な薬剤は、市販されていない。

【0008】閉塞性跛行症の症状の治療のために現在、最も広く販売されている正規の薬剤は、血管拡張剤であるベントキシフィリンであり、その実際の効果は非常に疑問視されている（参照、例えば、Donaldson DR., Hall TJ., Kester RC., Ransden CW., Wiggins PA., ベントキシフィリンは閉塞性跛行症の治療に適切であるか? Curr. Med. Res. Opin 1984; 9: 35-40）。結果的に、米国病院薬剤師協会発行の権威ある医薬品情報誌は、“ベントキシフィリンは、プラセボより知覚的および栄養的改善の重篤度および発生を大きく低下せしめると、報告されて来た。しかし、閉塞性跛行症に関連する他の症状、痙攣、疲労感、こわばり、および運動時の痛みを軽減するのにプラセボより効果的であるとは見られない”（Drug Information 88, 753頁）と結論している。

【0009】監督官庁のベントキシフィリンに対する不信が増していることは、開発中薬剤のプラセボを超える効力をあきらかにしようとするとき、ベントキシフィリンを対象薬とするコントロール臨床試験の実施を当局は要求していないことから裏付けられる。

【0010】特許文獻については、米国特許第 4,434,816 が末梢血管障害の治療にDL-、D-またはL-カルニチンの炭素数2-20のアシル誘導体（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、およびアセトアセチルカルニチン）を使用することを開示している。この特許は、閉塞性跛行症については全く述べておらず、またICDおよびMWDなどのパラメータを改良するという医療目的にはなんら取り組んでなく、レイノウド病などの機能性動脈疾患の治療へのアセチルカルニチンの使用を強調している。

19

20

30

40

50

【0011】米国特許第4,968,719は、L-カルニチンおよびその薬理学的に許容される塩の末梢神経障害の治療への使用を開示しており、その中で間欠性跛行症について述べられている。そこに報告された臨床データは、L-カルニチン治療患者の歩行能力の改善を指摘している。しかし、これらのデータは、間欠性跛行症の程度の重症度を考慮していない患者集団から得られたものである。従って、後述する基礎的な理由からして、これらのデータは、本発明でなされたデータと関係づけることはできない。

【0012】事実、新薬により与えられる革新的性格および医療上の利点を完全に評価するためには、関連先行技術が監督官庁により採用されている指針に沿って補われなければならない。この指針は、開発薬剤の実際の効力を評価する目的の管理された臨床試験を実施するにつき、対象疾患についての更に高度な知識に始まり、一層の目的を絞った厳格な評価基準を設定している。

【0013】慢性閉塞性動脈硬化症の治療、特に間欠性跛行症患者の治療を目的とする薬剤に関する指針については、欧州医薬品評価庁（ヒト医薬品評価部）により最近採択された“慢性末梢動脈閉塞性疾患に治療における医薬品の臨床研究についてのガイドライン”に言及されている。

【0014】これらの指針は、レリッシュ・フォンテイン分類の段階IIにおける主要な目標点として、ICDおよびMWDであり他のものでないことを強調するのみでなく、下記の評価基準を用いて、臨床試験への参加に適した患者のみを抽出する目的で上記の標準化された条件で試験を実施することを推奨している。

(1) 一定間隔でなされた2つのMWD試験間の最大変化がラン-イン相の間、25%であること。

(2) MWDは、300mより短く、望ましくは100から300mの間にあること。

【0015】MWDが300mより短い患者のみ（従って、非常に障害のある間欠性跛行症の患者を適当に除外できる）を選択的に採用するのは、300m以上の歩行距離では“歩行-通し”現象が高まるので臨床結果が変わることがあるのを避ける目的である。この用語は、非常に大きい疼痛があるにもかかわらず、ある患者では歩き続ける耐久性および能力について言われる。他方、MWDが100mよりも短い患者を試験から除外するのは、その進行性がより大きい傾向があるので結果に影響するかも知れないことによる。従って、このように選択的に患者の質の改善があるときは常に、開発薬剤の治療効力を確認する証拠が達成される。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、最大歩行距離（MWD）が300mより短い患者におけるレリッシュ・フォンテイン分類の段階IIでの慢性閉塞性動脈硬化症の治療のための医薬組成物を提供する。

【0017】より特定のには、方法が指針CPMP/EWP/233/95に設定された参加基準を満たす間欠性跛行症の患者を治療するのに選択的に適していることを特徴として、レリッシュ・フォンテイン分類の段階IIにある慢性閉塞性動脈硬化症の治療のための医薬組成物を提供することが本発明の目的である。

【0018】

【課題を解決するための手段】L-カルニチンおよび既知の上記L-カルニチンのアシル誘導体の内、選択的にプロピオニル L-カルニチンおよびその薬理学的に許容される塩が、レリッシュ・フォンテイン分類の段階IIでの慢性閉塞性動脈硬化症の治療に特に有効（統計的に有意なデータをもって）であることがここに見いだされた。この分類段階は、医薬品評価のために欧州当局が発行した指針CPMP/EWP/233/95に設定された、管理された臨床試験における採用についての厳密な評価基準を満たしているものである。

【0019】その結果、レリッシュ・フォンテイン分類の段階IIでの慢性閉塞性動脈硬化症であり、かつ最大歩行距離（MWD）が300mより短い患者に経口、非経口または静脈注射する本発明の組成物は、プロピオニル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩のMWDを改善するのに有効な量およびその薬理学的に許容される賦形剤を含む。

本発明の組成物は、単位投与形態としては、プロピオニル L-カルニチン200から500mgまたはその薬理学的に許容される塩の等モル量を含む。

【0020】

【発明の効果】更に、投与すべき一日量は患者の年齢、体重、状態から専門的判定により決められたが、プロピオニル L-カルニチンを一日1-4g、望ましくは2-3gまたはその薬理学的に許容される塩の等モル量を投与するのが一般的に認められることが見いだされた。プロピオニル L-カルニチンの効果を示す臨床試験は下記のとおりである。

40才以上の患者が本試験で採用された。すべての患者は少なくとも1年の間欠性跛行症歴を有する。

【0021】慢性閉塞性動脈硬化症の診断は、臨床試験、ドップラー試験および運動後の足首/腕の収縮期血圧比率（足首/上腕指数またはウインドサー指数）により確定された。研究に参加する患者が十分に一定の歩行能力を有していることを確認するために、3踏車試験が各患者に15日間隔で隔らし期間中（閉塞性動脈硬化症を治療するいかなる薬剤の投与をも中止する2週間の洗い出し期間に続いて）行われた。

【0022】踏車は、速度4km/時間および傾斜7°に設定された。3試験の間のMWDの変化が25%であり、MWDが100から250mであり、ウインドサー指数が0.8以下である患者のみを研究の対象とした。

105人の患者が採用され、次の4群に無作為に割り付

けた。

a群 プロピオニル L-カルニチンを投与する患者28人（経口2g/日、12カ月間）

b群 アセチル L-カルニチンを投与する患者24人（経口2g/日、12カ月間）

c群 L-カルニチンを投与する患者28人（経口2g/日、12カ月間）

d群 プラセボを投与する患者25人（経口、12カ月間）

【0023】4群の患者特性は次の通り。

a群（男性20人/女性8人）年齢 61 ± 6 、糖尿病4人、間欠性跛行症歴 14 ± 5 か月

b群（男性22人/女性2人）年齢 61 ± 8 、糖尿病3人、間欠性跛行症歴 18 ± 8 か月

c群（男性19人/女性9人）年齢 58 ± 9 、糖尿病5人、間欠性跛行症歴 15 ± 4 か月

d群（男性20人/女性5人）年齢 63 ± 6 、糖尿病4人、間欠性跛行症歴 16 ± 5 か月

【0024】各患者のICDおよびMWDは共に、基礎値として同じ条件で同じ方法を用いて、治療開始2、4、6、8、10、12か月後に測定された。同じ時間間隔で足首/上肢指数（ウインドサー指数）が検定された。投与した薬剤の安全性および耐容性を監視するために、血液サンプルおよび尿が採取された。臨床研究の結果を図1および2のグラフで示す。

【0025】12か月の治療終了時点で（図1）、a群（プロピオニル L-カルニチン、PLC）のMWDは、 305 ± 120 mであった。この値は、b群（アセチル L-カルニチン、ALC）、 223 ± 147 m、 $pH < 0.01$ ）、c群（L-カルニチン、LC）、 237 ± 156 m、 $p < 0.02$ ）およびd群（プラセボ、 188 ± 173 、 $p < 0.001$ ）より統計学的に高い。b群（ALC）およびc群（LC）のいずれのMWDもd群（プラセボ）よりも統計学的に高くはなかった。12か*

（a）錠剤の組成物 1錠含量

活性成分	
-プロピオニル L-カルニチン	500mg
賦形剤	
-微結晶セルロース	54.0mg
-ポリビニルピロリドン	18.0mg
-クロスボヴィドン	30.0mg
-ステアリン酸マグネシウム	15.0mg
-沈降シリカ	3.0mg
-ヒドロキシメチルセルロース	10.0mg
-ポリエチレングリコール 6000	2.5mg
-二酸化チタニウム	1.8mg
-メタクリレート コポリマー	8.3mg
-結晶タルク	2.4mg

【0030】

（b）静脈注射用バイアルの組成物 1バイアル含量

*月の時点で、MWDがa群（PLC）は95%、b群（ALC）が44%、c群（LC）は43%、d群（プラセボ）は28%、基礎値よりも高かった。

【0026】非常に明らかなように、a群（PLC）の臨床反応は、治療4か月と6か月の間ですでに完全に有意であった（参照、図1、それぞれ $p < 0.05$ および $p < 0.02$ ）。ICDの進行は、MWDでみられるのと平行した。研究中、ウインドサー指数、安全性および耐容性パラメータの顕著な変化は4群のいずれでも認められなかった。

【0027】本発明の医薬は、活性成分（プロピオニル L-カルニチンまたはその薬理学的に許容される塩）を、内投与（特に経口投与）または非経口投与（特に筋肉内または静脈内投与）をなし得る組成物の製剤化に適した賦形剤と混合することにより製造される。すべてのかかる賦形剤は当業者には自明であろう。プロピオニル L-カルニチンの薬学的に許容される塩は、酸をL-カルニチンに加えることにより製造され、望ましくない毒性または副作用を増大せしめないすべての薬学的に許容される塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩の形成は製薬技術でよく知られている。

【0028】適当な塩の非制限的な例は、クロライド、ブロマイド、オロテート、酸アスパルテート、酸シトレート、酸ホスフェート、フマレート、酸フマレート、ラクテート、マレエート、酸マレエート、酸オキサレート、酸スルフェート、グルコースホスフェート、タルトレートおよび酸タルトレートを含む。無毒性で、プロピオニル L-カルニチンおよび上記製薬上の塩の投与と実質的に同じ結果をもたらす他の適切な塩は、当業者にとって自明であり、上述した塩に均等であると考えられる。組成物の実施例を単位投与形態で以下に記述する。

【0029】

【実施例】

7
 活性成分
 -プロピオニル L-カルニチン 300mg
 賦形剤
 -マニトール 300mg
 1 バイアルの溶媒含量
 -酢酸ナトリウム・3H₂O 390mg
 -注射用水で全量を 5mlに

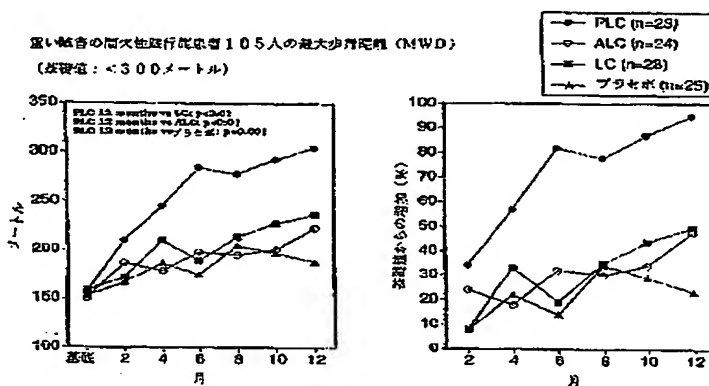
【図面の簡単な説明】

【図1】 最大歩行距離についての臨床研究結果を示す図である。

*【図2】 最初の跛行距離についての臨床研究結果を示す図である。

*10

【図1】



【図2】

